

From:

To:

Date: 1/21/2022 3:19:09 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАРФАРИН ОРІОН
(WARFARINORION)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить варфарину натрію 3 мг або 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, магнію стеарат, індигокармін Е 132 (таблетки по 3 мг) або еритрозин Е 127 (таблетки по 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 3 мг: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, світло-блакитного кольору, з можливими вкрапленнями. Поверхня таблеток містить відбиток «ORN 17» з одного боку;

таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, рожевого кольору, з можливими вкрапленнями. Поверхня таблеток містить відбиток «ORN 18» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Варфарин або 4-гідроксикумарин – антикоагулянт, який блокує вітамін

К-залежний синтез факторів згортання крові. З його ізомерів S-варфарин приблизно у 5 разів сильніший за R-варфарин. Його ефективність заснована на здатності варфарину блокувати дію вітаміну К на синтез факторів згортання крові II, VII, IX і X. У терапевтичних дозах варфарин зменшує швидкість синтезу факторів згортання на 30-50 % і знижує також їх біологічну активність. Повний ефект настає на 2-7-й день (протягом цього часу фактори згортання, що вже циркулюють у крові, виводяться з організму).

Генетична варіація гена VKORC1, що кодує вітамін К епоксид редуктази (мішень варфарину) показала вплив необхідної дози за рахунок підвищення чутливості до варфарину.

У дослідженнях було повідомлено про різницю приблизно в два рази між найвищою і найнижчою середньої дозою для різних груп гаплотипів.

Представники європейської раси відносно рівномірно розподілені між групами, в той час як азіати в основному мають гени, які вимагають зниження дози. Генотипування можна враховувати при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких особливо важливо уникати надмірного антикоагулянтного ефекту.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування біодоступність варфарину вище 90 % і максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,2 години. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування, але не зменшує абсорбцію кількісно, за рахунок наявності ентерогепатичної циркуляції.

Розподіл. Варфарин практично повністю зв'язується з сироватковим альбуміном, вільна фракція варіює від 0,5 % до 3 %. Об'єм розподілу становить приблизно 0,14 л/кг. Варфарин проникає через плаценту, але не проникає у грудне молоко.

Метаболізм та елімінація. Варфарин метаболізується у печінці за допомогою каталізу CYP2C9 (S-варфарин), CYP1A2 і CYP3A (R-варфарин) він перетворюється на неактивні метаболіти, які виводяться з сечею. Період напіввиведення S-варфарину становить 18-35 годин, а R-варфарину – від 20 до 70 годин.

CYP2C9 генотип: основним каталізатором метаболізму для S-(варфарину) є фермент CYP2C9. CYP2C9 представляє генетичний поліморфізм. Алелі *1, *2 і *3 є найбільш поширеними у представників європейської раси. Алель *1 забезпечує «нормальну» активність ферменту. Алелі *2 і *3 забезпечують знижену активність ферменту і, таким чином, знижується кліренс (і збільшується час напіврозпаду) варфарину. Найбільш виражене зниження кліренсу досягається у хворих з двома *3 алелями. Серед представників європейської раси цей генотип присутній у 0,5 % населення. Мета-аналіз показав, що середня добова доза варфарину була на 20 % нижче у пацієнтів з CYP2C9*2 алелями і на 34 % нижче у пацієнтів з CYP2C9*3 алелями. Пацієнтам з двома такими генами (гомозиготність) необхідно зменшити дозу на 36 % (CYP2C9*2) або на 78 % (CYP2C9*3). Може знадобитися більше часу, щоб досягти стійкого стану і терапевтичного ефекту для варфарину. Генотипування можна враховувати при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких особливо важливо уникнути надмірного ефекту антикоагулянту.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування і профілактика тромбозів глибоких вен та емболії легеневої артерії. Вторинна профілактика інфаркту міокарда і профілактика тромбоемболічних ускладнень (церебральна емболія або системна емболія) після інфаркту міокарда. Профілактика тромбоемболічних ускладнень (церебральна емболія або системна емболія) у пацієнтів з фібриляцією передсердя, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця.

Протипоказання.

Схильність до кровотеч (хвороба Віллебрандта, гемофілія, тромбоцитопенія і порушення функцій тромбоцитів), гостра кровотеча, для уникнення ризику розвитку тяжких кровотеч протягом 72 годин після обширних оперативних втручань, протягом 48 годин у післяпологовому періоді, вагітність, тяжка ниркова недостатність, тяжка печінкова недостатність і цироз печінки, нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія, недавній внутрішньочерепний крововилив, стан здоров'я, що зумовлює внутрішньочерепний крововилив, наприклад аневризма мозкових артерій, аневризма аорти, тенденція до падіння, люмбальна пункція, операції центральної нервової системи або очні операції, шлунково-кишкові або ниркові кровотечі та їх ускладнення, дивертикульоз або злоякісні пухлини, варикозне розширення вен стравоходу, інфекційний ендокардит або ексудативний перикардит, деменція, психози, алкоголізм та інші ситуації, коли комплаєнтність може бути недостатньою і терапію антикоагулянтами неможливо проводити досить безпечно, гіперчутливість до варфарину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У печінці варфарин метаболізується каталізацією CYP2C9 (S-варфарин), і CYP1A2 і CYP3A4 (R-варфарин).

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

При сумісному застосуванні з антитромботичними або гемостатичними засобами останні можуть посилити фармакологічний ефект варфарину, що підвищує ризик виникнення кровотеч. Стрептокіназа та альтеплаза протипоказані у пацієнтів, які приймають варфарин.

При застосуванні варфарину слід уникати прийому інгібіторів тромбіну, нефракціонованих гепаринів та їх похідних, гепаринів з низькою молекулярною масою, фондапарину, ривароксабану, антагоністів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, простагліцину, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, ці лікарські засоби слід призначати з обережністю під посиленням клінічним і лабораторним контролем.

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

Всмоктування і ентерогепатична циркуляція варфарину можуть змінюватися під впливом деяких лікарських препаратів, наприклад холестираміну. Можлива як індукція (протиепілептичні або протитуберкульозні препарати), так і інгібування (аміодарон або метронідазол) ефекту варфарину. У деяких випадках припинення індукції або інгібування печінкових ферментів може також змінити баланс терапії варфарином. Деякі лікарські препарати можуть витіснити варфарин зі сполук з білками плазми крові, що підвищує вільну фракцію і, як наслідок, метаболізм і виведення варфарину посилюються, призводячи до зниження ефекту (окрім пацієнтів із захворюваннями печінки). Фармакодинамічна взаємодія спостерігається при одночасному прийомі з препаратами, що впливають на тромбоцити (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамо́л і більшість нестероїдних протизапальних препаратів). Первинний і вторинний гемостаз може спричиняти у пацієнта схильність до сильних кровотеч. Пеніциліни у великих дозах чинять такий самий ефект. Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин і деякі цефалоспори́ни безпосередньо знижують рівень вітаміну К-залежного синтезу факторів згортання і посилюють ефект варфарину. Прийом вітаміну К з їжею зменшує ефект варфарину. Зменшення абсорбції вітаміну К, зумовлене, наприклад, діареєю, може потенціювати дію варфарину. Пацієнти, які отримують неадекватну кількість харчових продуктів, з вмістом вітаміну К, залежні від вітаміну К₂, що продукується кишковою мікрофлорою. У таких пацієнтів більшість антибіотиків можуть зменшити здатність кишкової мікрофлори виробляти вітамін К₂, що призводить до посилення ефекту варфарину. При алкоголізмі з супутніми ураженнями печінки потенціюється дія варфарину. Хінін, що міститься у воді «Тонік», також може посилювати ефект варфарину. Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

Слід уникати одночасного застосування з соком із журавлини та іншими продуктами, що містять журавлину, оскільки вони значно посилюють ефект варфарину.

У разі потреби тимчасового знеболення пацієнтам, які отримують варфарин, рекомендується призначати парацетамол або опіати.

Варфарин може посилювати дію пероральних гіпоглікемічних засобів похідних сульфонілсечовини.

Наступні лікарські препарати, як відомо, змінюють ефект варфарину

Посилення ефекту: алопуринол, аміодарон, амоксицилін, аргатробан, ацетилсаліцилова кислота, азапропазон, азитроміцин, вітамін А, безафібрат, декстропропаксифен, дигоксин, дисульфірам, доксицилін, еритроміцин, етопозид, вітамін Е, фенофібрат, фенілбутазон, фепразон, флуконазол, фторурацил, флутамід, флувастатин, флувоксамін, гатифлоксацин, гемфіброзил, грепафлоксацин, іфосфамід, протигрипозна вакцина, альфа- і бета-інтерферон, ізоніазид, ітраконазол, капецитабін, карбоксиуридин, цефамандол, цефалексин, цефметазол, цефменоксим, цефперазон, цефуроксим, кетоконазол, хінідин, хінін, кларитроміцин, кліндаміцин, клофібрат, хлоралгідрат, кодеїн, латамоксеф, лефлуномід, лепірудин, левофлоксацин, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронідазол, міконазол (також гель оральний), моксалатам, моксифлоксацин, налідиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксифенбутазон, омепразол, парацетамол (ефект очевидний після 1-2-х тижнів постійного прийому), прогуаніл, пропафенон, пропранолол, рофекоксиб, рокситроміцин, целекоксиб, циметидин, симвастатин, ципрофлоксацин, сульфафеназол, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфінпіразон, сульфофенур, суліндак (анаболічні або андрогенні) стероїдні гормони, циклофосфамід, тамоксифен,

тегафур, тетрациклін, толментин, трамадол, трастузумаб, троглітазон, зафірлукаст, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (такі як ібупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, індометацин і піроксикам), (декстро)тироксин, вальпроат.

Повідомлялося про підвищення рівнів МНІ (Міжнародний Нормалізаційний Індекс) при одночасному застосуванні з носпарином або глюкозаміном (з або без хондроїтину сульфату).

Одночасне застосування мелатоніну та варфарину може привести до збільшення антикоагуляції, тому рекомендується моніторинг МНІ. Може знадобитися зменшення дози варфарину.

Зниження ефекту: азатіоприн, (барбітурати), вітамін С, диклоксацилін, дизопірамід, фенобарбітал, гризеофульвін, карбамазепін, клоксацилін, хлорталідон, хлордіазепоксид, меркаптопурин, месалазин, мітотан, нафцилін, невірапін, примідон, рифампіцин, циклоспорин, спіронолактон, тразодон.

Лікування препаратами рослинного походження також може посилювати ефект варфарину, наприклад, екстракт гінкго (*Ginkgo biloba*), екстракт часнику (*Allium sativum*), препарати донг квай (*Angelica sinensis*, містить кумарини), екстракт папаї (*Carica papaya*) або даншен (*Salvia miltiorrhiza*), або зменшувати його, наприклад, женьшень (*Panax spp.*) або екстракт звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*). Це спричинено здатністю звіробою до індукції ензимів, що метаболізують лікарські препарати. Тому препарати рослинного походження, що містять звіробій, не рекомендується приймати одночасно з варфарином. Ефект може продовжуватися протягом 2 тижнів після припинення прийому препаратів рослинного походження. Якщо пацієнт вже приймає екстракт звіробою, необхідно виміряти рівень МНІ і припинити прийом екстракту звіробою. Оскільки МНІ може підвищитися при відміні екстракту звіробою, його слід ретельно контролювати. Може виникнути необхідність скоригувати дозу варфарину.

Під час терапії варфарином рівень споживання вітаміну К з їжею має залишатися незмінним. *Найбільше вітаміну К міститься в зелених овочах і зелені, таких як:* листя чаю (але не заварений чай), зелень амаранта, авокадо, ендивій, горох, чайот, качанна капуста, зелена цибуля, плоди ківі, коріандр, шкірка огірка (але не огірок без шкірки), листові капуста, салат-латук, ріпа, листя м'яти, оливкова олія, броколі, петрушка, шпинат, фісташки, червоні морські водорості, цибуля, брюссельська капуста, олія ріпи, листя гірчиці, соєві боби, соєва олія, водяний крес.

Паління може посилити виведення варфарину, тому пацієнтам, які палять, може знадобитися збільшення дози варфарину. З іншого боку, припинення паління може підвищувати ефект варфарину. Таким чином, пацієнту, який після тривалого паління кидає палити, необхідний ретельний моніторинг рівнів МНІ.

Особливості застосування.

У разі потреби швидкого антитромботичного ефекту рекомендується розпочинати лікування з введення гепарину. Потім введення гепарину продовжувати з одночасним прийомом варфарину протягом 5-7 днів, поки МНІ не зберігатиметься на цільовому рівні упродовж як мінімум двох днів.

Під час прийому оральних антикоагулянтів найчастіше надходять повідомлення про таку побічну реакцію як кровотеча. Варфарин необхідно призначати з обережністю пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч (наприклад, при одночасному застосуванні НПЗП, після нещодавно перенесеного ішемічного інсульту, бактеріального ендокардиту, шлунково-кишкової кровотечі).

Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції (МНІ > 4,0), вік від 65 років, нестабільний МНІ, нещодавно перенесена шлунково-кишкова кровотеча, неконтрольована артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання, серйозні хвороби серця, тенденція до падіння, анемія, злоякісна пухлина, травма, ниркова недостатність, супутній прийом інших лікарських засобів. Усі пацієнти, які приймають варфарин, повинні регулярно вимірювати МНІ. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання МНІ, більш ретельного підбору дози для досягнення бажаного МНІ і коротшої тривалості терапії. Пацієнти повинні бути попереджені про заходи щодо мінімізації ризику виникнення кровотечі, а також негайно повідомляти лікаря про появу і симптоми кровотечі.

Надзвичайно важливим є вимірювання МНІ, консультація лікаря і зменшення дози або відміна препарату. Якщо МНІ високий, слід зменшити дозу або припинити терапію варфарином. Іноді необхідно продовжити терапію антикоагулянтами. Слід вимірювати МНІ протягом 2-3 днів, щоб упевнитись, що він зменшився.

Інші антитромбоцитарні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю через підвищений ризик виникнення кровотечі.

Обов'язковою умовою терапії варфарином є суворе дотримання призначеної дози препарату.

Виникнення кровотечі може свідчити про передозування варфарином. Неочікувана кровотеча при прийомі терапевтичних доз повинна бути досліджена і МНІ необхідно контролювати.

Антикоагуляція після ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. У пацієнтів з тріпотінням передсердь довготривала терапія варфарином корисна, але ризик ранньої повторної емболії низький і тому перерва в лікуванні після ішемічного інсульту є виправданою. Лікування варфарином слід розпочати заново через 2-14 днів після ішемічного інсульту, залежно від розміру інфаркту і тиску. У пацієнтів з емболічними інсультами або неконтрольованою гіпертензією лікування варфарином слід припинити на 14 днів.

Перед хірургічними операціями, якщо немає ризику серйозних кровотеч, операція може бути проведена при МНІ < 2,5. Перед хірургічними операціями, якщо існує ризик серйозної кровотечі, прийом варфарину необхідно припинити за 3 дні до операції.

При необхідності продовження антикоагулянтної терапії, наприклад, при тромбоемболії, що загрожує життю, МНІ необхідно зменшити до < 2,5 і розпочати терапію гепарином.

Якщо операція необхідна і прийом варфарину не може бути припинений за 3 дні до операції, відміну антикоагуляції слід проводити за допомогою низьких доз вітаміну К.

Відновлення терапії варфарином залежить від ризику виникнення пост-операційної кровотечі.

Прийом варфарину не слід припиняти перед рутинними стоматологічними операціями, такими як видалення зуба.

Лікування пацієнтів з пептичною виразкою шлунка слід проводити з особливою обережністю, зважаючи на високий ризик виникнення кровотечі. Такі пацієнти повинні регулярно обстежуватись і бути поінформовані про те, як розпізнати кровотечу, і, у разі виникнення кровотечі, які необхідно вжити заходи.

Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватись необхідного режиму прийому варфарину. У випадку споживання великої кількості алкоголю збільшується небезпека гіпотромбінемії та розвитку кровотеч.

Резистентність до варфарину виникає дуже рідко. Таким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту необхідно від 5 до 20 звичайних доз варфарину. Якщо прийом варфарину недостатньо ефективний, слід встановити інші вірогідніші причини: відсутність прийому препарату, взаємодія з іншими лікарськими препаратами або харчовими продуктами, а також лабораторні помилки.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну С на початку терапії варфарином існує ризик розвитку некрозу шкіри. Для таких пацієнтів терапію слід розпочинати без навантажувальної дози варфарину, навіть якщо пацієнту вводять гепарин. Пацієнтам зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну S також рекомендовано розпочинати терапію варфарином повільно.

Ймовірність кровотеч і геморагічних ускладнень зростає, якщо МНІ піднімається значно вище цільового терапевтичного рівня. Якщо геморагічні ускладнення виникають, коли МНІ на цільовому терапевтичному рівні, це, як правило, є ознакою будь-якого іншого стану, і має бути визначено причину кровотечі.

Для попередження кумаринового некрозу пацієнтів із вродженим дефіцитом антитромбічного білка С або S спочатку слід лікувати гепарином. Наступна початкова насичувальна доза варфарину не повинна перевищувати 5 мг на добу. Застосування гепарину слід продовжувати 5-7 днів.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з особливою обережністю. Необхідно упевнитись у здатності пацієнта дотримуватись суворих правил при прийомі препарату. Печінковий метаболізм, так само як і синтез факторів згортання в осіб літнього віку знижується. Унаслідок цього легко може настати надмірний ефект варфарину. Лікування слід розпочинати з обережністю. Необхідно взяти до уваги супутній прийом медикаментів для уникнення небажаних взаємодій.

Багато лікарських засобів і продуктів харчування взаємодіють з варфарином і впливають на протромбіновий час. Прийом будь-яких лікарських засобів, включаючи ОТС-препарати, є підставою для посилення контролю за рівнем МНІ. Слід попередити пацієнтів про необхідність інформувати лікаря перед

початком прийому будь-яких лікарських засобів, у т.ч. рослинних лікарських засобів і вітамінних препаратів.

Багато умов і факторів, наприклад, пропасниця, діарея, блювання, гіпер-/гіпотиреоз, серцева недостатність, порушення всмоктування та дуже низьке або дуже високе вживання вітаміну К у зв'язку зі зміною дієти може вплинути на ефективність терапії варфарином.

Не рекомендується починати або припиняти прийом інших лікарських засобів, а також змінювати дози препаратів, які застосовуються, без консультації з лікарем.

Гіпертиреоз, гарячка і некомпенсована серцева недостатність можуть посилювати ефект варфарину. При гіпотиреозі ефект варфарину може бути знижений. У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю ефект варфарину посилюється. У разі ниркової недостатності або нефротичного синдрому підвищується рівень вільної фракції варфарину у плазмі крові, яка залежно від супутніх захворювань може призводити до посилення або до зниження ефекту варфарину. У всіх цих випадках слід здійснювати моніторинг клінічного стану пацієнта і рівня МНІ.

Вплив таких факторів як втрата маси тіла, гостре захворювання, припинення паління можуть посилити ефект варфарину, тому може знадобитися зниження дози.

Збільшення маси тіла, діарея та блювання, навпаки, знижують ефект варфарину, тому може знадобитися збільшення дози.

Елімінація варфарина відбувається повільніше у пацієнтів з певною генетичною зміною ферменту CYP2C9, що метаболізує (S)-варфарин. Такі пацієнти вимагають тільки низької підтримуючої дози і мають ризик надмірної кровотечі, якщо вони отримують високу початкову дозу. Крім того, потребує більше часу, щоб досягти нового терапевтичного рівня після коригування дози. Пацієнти з генетичною варіацією ферменту VKOR також можуть потребувати більш низькі дози через підвищену чутливість до варфарину.

Препарат містить лактозу. При рідкісній спадковій непереносимості галактози, лактазній недостатності Лаппа або мальабсорбції глюкози/галактози застосування препарату не показано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Варфарин проникає через плаценту. Терапія варфарином у вагітних жінок може спричинити варфаринову ембріопатію (назальна гіпоплазія і хондродисплазія), якщо варфарин приймати у період органогенезу (з 6 по 12 тиждень), і навіть після цього він може бути причиною порушень у розвитку центральної нервової системи. Варфарин може спричинити геморагії плода, особливо у кінці вагітності і під час пологів. Варфаринова ембріопатія, як описується, зустрічається у 4 % – 6 % випадків, якщо варфарин застосовувати у період вагітності, і вірогідність її виникнення підвищується при прийомі добової дози понад 5 мг. Таким чином, варфарин протипоказаний у період вагітності. Небезпеку прийому варфарину для плода слід ретельно оцінювати щодо ризику для матері у разі незастосування варфарину. Антитромботичну терапію у період вагітності слід проводити індивідуально під ретельним наглядом відповідних фахівців.

Варфарин не проникає у грудне молоко, тому годування груддю можна продовжувати під час терапії варфарином.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Цільовий рівень МНІ (Міжнародний Нормалізаційний Індекс) для пероральної антикоагулянтної терапії:

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з протезованими клапанами серця: МНІ 2,5-3,5.

Інші показання: МНІ 2,0-3,0.

Дорослі: пацієнтам з нормальною масою тіла і спонтанним МНІ нижче 1,2 призначати 10 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховувати відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день.

При амбулаторному лікуванні і у пацієнтів зі спадковою недостатністю протеїну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховувати відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день. Для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з невеликою масою тіла, зі спонтанним МНІ вище 1,2, або тих, які мають супутні захворювання або одержують будь-які лікарські препарати, що впливають на ефективність антикоагулянтної терапії, рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом двох наступних днів. Потім дозу розраховувати відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на третій день.

День	МНІ	Доза варфарину, мг/добу
1	–	10 (5*)
2	–	10 (5*)
3	<2 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,4 від 3,5 до 4 >4	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 Пропустити один день
4–6	<1,4 від 1,4 до 1,9 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,9 від 4 до 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 Пропустити один день, потім 1,5 Пропустити два дні, потім 1,5
7	Від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 4,5 >4,5	<i>Тижнева доза варфарину:</i> Підвищується на 20 % Підвищується на 10 % Доза зберігається Знижується на 10 % Пропустити, поки МНІ не стане <4,5, потім продовжувати лікування дозою, зменшеною на 20 %

Вимірювання МНІ проводити щодня, поки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання МНІ проводити щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНІ або у пацієнтів із захворюваннями печінки або захворюваннями, що впливають на всмоктування вітаміну К, інтервали вимірювань можуть бути менше 4 тижнів. Призначення нових або відміна лікарських препаратів, що раніше приймалися, вимагає проведення додаткових вимірювань МНІ. При тривалій терапії корегування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання МНІ слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

Планові операції: пре-, пере- і постоперативна антикоагулянтна терапія проводиться так, як указано нижче.

Визначити МНІ за тиждень до призначеної операції.

Припинити прийом варфарину за 1-5 днів до операції. У разі високого ризику тромбозу пацієнтові для профілактики підшкірно слід вводити низькомолекулярний гепарин.

Тривалість паузи у прийомі варфарину залежить від МНІ. Прийом варфарину припинити:

- за 5 днів до операції, якщо МНІ > 4,0;
- за 3 дні до операції, якщо МНІ = від 3,0 до 4,0;
- за 2 дні до операції, якщо МНІ = від 2,0 до 3,0.

Визначити МНІ увечері перед операцією і ввести 0,5-1,0 мг вітаміну К₁ перорально або внутрішньовенно, якщо МНІ > 1,8.

Взяти до уваги необхідність інфузії нефракціонованого гепарину або профілактичного введення низькомолекулярного гепарину у день операції.

Продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину протягом 5-7 днів після операції з супутнім відновленням прийому варфарину.

Продовжити прийом варфарину зі звичайної підтримуючої дози того ж дня увечері після невеликих операцій і в день, коли пацієнт починає отримувати ентеральне харчування після великих операцій.

Діти: терапію антикоагулянтами у дітей проводити за призначенням та під наглядом педіатрів. Дози підбираються відповідно до наведеної нижче таблиці.

День 1, якщо спонтанний МНІ від 1 до 1,3	Початкова доза: 0,2 мг/кг маси тіла
Дні з 2 по 4, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 >3,5	Підтримуюча доза: повторити початкову дозу 50 % від початкової дози 50 % від початкової дози 25 % від початкової дози Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, на 50 % меншою від попередньої дози
Підтримуюче лікування, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 >3,5	Дії Підвищити тижневу дозу на 20 % Підвищити тижневу дозу на 10 % Без змін Знизити тижневу дозу на 10 % Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, на 20 % меншою за попередню

Печінкова недостатність: ефект варфарину посилюється при помірній печінковій недостатності. Клінічний статус пацієнта та значення МНІ слід ретельно контролювати. Варфарин протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність: рівень вільного варфарину у плазмі крові може бути збільшено при нирковій недостатності і нефротичному синдромі (залежно від інших основних умов, ці результати призводять до підвищення або зниження ефекту). Клінічний статус пацієнта та значення МНІ слід ретельно контролювати.

Пацієнти з генетично відхиленням ферменту: істотне відхилення відповіді МНІ може бути пов'язане з генетичними факторами, зокрема, генетичним зниженням активності ферменту CYP2C9 і підвищеної чутливості до ферменту VKOR (фармакологічна мішень варфарину).

У пацієнтів з алелями CYP2C9*2 або CYP2C9*3 у ферменті CYP2C9 знижується метаболізм (S)-варфарину і тому може вимагатися більш низькі початкові і підтримуючі дози.

Діти.

Терапія антикоагулянтами у дітей проводиться за призначенням та під наглядом педіатрів.

Передозування.

У випадках поступового передозування зазвичай достатньо припинити прийом препарату.

При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунка через небезпеку кровотечі. Повторно призначати активоване вугілля для запобігання всмоктуванню і ентерогепатичній циркуляції варфарину. При призначенні активованого вугілля вітамін К, що може знадобитися пізніше, слід вводити парентерально (внутрішньовенно). У випадку кровотечі дія варфарину може бути припинена введенням вітаміну К, концентрату фактора згортання або свіжозамороженої плазми. Якщо пероральні антикоагулянти показані в майбутньому, необхідно уникати великих доз вітаміну К, що перевищують 10 мг, оскільки пацієнти стають резистентними до варфарину протягом двох тижнів.

При терапії передозування вживати таких заходів:

При відсутності клінічно значущої кровотечі	
Рівень МНІ	Рекомендації
<5,0	Пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ.
5,0-9,0	Пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К ₁ 2,5 мг перорально.
>9,0	Припинити прийом варфарину, призначити вітамін К ₁ від 3 до 5 мг перорально.
Показана швидка відміна (перед операцією)	
Рівень МНІ	Рекомендації
5,0-9,0 і операція планова	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К ₁ від 2 до 4 мг перорально. У разі необхідності, приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 до 2 мг перорально.
Показана дуже швидка відміна	
Рівень МНІ	Рекомендації
Сильна кровотеча або сильне передозування (напр. МНІ >20,0)	Призначити вітамін К ₁ у дозі 10 мг шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Також залежно від терміновості ситуації показані свіжозаморожена плазма або концентрат протромбінового комплексу. У разі необхідності можна повторити введення вітаміну К ₁ кожні 12 годин.

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи.

Часто: геморагія.

Нечасто: анемія.

Рідко: кумариновий некроз, синдром пурпурових пальців, еозинофілія.

Дуже рідко: васкуліт.

Метаболізм та порушення харчування.

Частота невідома: кальцифілаксія.

Порушення з боку судинної системи.

Частота невідома: холестероловий емболізм.

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Дуже рідко: кальцифікація трахеї.

Порушення з боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання, діарея, біль у ділянці живота.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів, холестатичний гепатит, жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: оборотна алопеція, висипання, екзема, кропив'янка, некроз шкіри.

Порушення з боку репродуктивної та сечовидільної системи.

Дуже рідко: пріапізм, нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

Загальні порушення і реакції у місці введення.

Дуже рідко: алергічні реакції (зазвичай висипання), свербіж.

У постмаркетинговому періоді спостерігалися наступні побічні реакції: гарячка, субдуральна гематома, гемоторакс, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю, панкреатит, мелена, пурпура, еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри, гематурія, зниження гематокриту.

Найчастіше надходять повідомлення (від 1 % до 10 %) про таку побічну реакцію як кровотеча, що розвивається у близько 8 % пацієнтів, які щорічно приймають варфарин. Помірні кровотечі виникають щорічно у 6 %, важкі кровотечі – у 1 % і летальні – у 0,25 % пацієнтів. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНІ значно вище за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНІ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які необхідно дослідити.

Кумариновий некроз – рідкісне ($< 0,1$ %) ускладнення при терапії варфарином. Некроз зазвичай починається з припухлості шкіри нижніх кінцівок або сідниць, що потемніли, але може з'являтися і в інших місцях. Пізніше такі ураження стають некротичними. 90 % таких пацієнтів – жінки. Ураження спостерігаються з 3-го по 10-й день прийому і етіологія припускає недостатність антитромботичного протеїну С або S. Природжена недостатність цих протеїнів може бути причиною ускладнень. З цієї причини прийом варфарину слід розпочинати одночасно з введенням гепарину і у малих початкових дозах. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину слід припинити і продовжити введення гепарину до загосння або рубцювання уражень.

Синдром пурпурових пальців – рідкісне ускладнення при прийомі варфарину. Це характерно для пацієнтів-чоловіків з атеросклеротичними захворюваннями. Припускають, що варфарин спричиняє геморагії атероматозних бляшок, які призводять до мікроемболії. Виникають симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і підшов стоп, і такі ураження супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину слід припинити, і ураження шкіри зазвичай поступово зникають.

Якщо пацієнт має генетичну модифікацію поліморфного CYP2C9 і VKOR ферментів, що підвищує чутливість до варфарину, ризик надмірного антикоагулянтного ефекту варфарину збільшується. Це може збільшити ризик розвитку геморагічних ускладнень. Гемоглобін та значення МНІ слід ретельно контролювати.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в щільно закупореному флаконі. Тримати флакон в зовнішній пачці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 або 100 таблеток у флаконі з водопоглинаючою капсулою; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оріоніентіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ВАРФАРИН ОРИОН (WARFARINORION)

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка содержит варфарина натрия 3 мг или 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, магния стеарат, индигокармин Е 132 (таблетки по 3 мг) или эритрозин Е 127 (таблетки по 5 мг).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 3 мг: таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской, светло-голубого цвета, с возможными вкраплениями. Поверхность таблеток содержит отпечаток «ORN 17» с одной стороны;

таблетки по 5 мг: таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской, розового цвета, с возможными вкраплениями. Поверхность таблеток содержит отпечаток «ORN 18» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Антагонисты витамина К. Код АТХ В01А А03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Варфарин или 4-гидроксикумарин – антикоагулянт, который блокирует витамин К-зависимый синтез факторов свертывания крови. Из его изомеров S-варфарин приблизительно в 5 раз сильнее, чем R-варфарин. Его эффективность основана на способности варфарина блокировать действие витамина К на синтез факторов свертывания крови II, VII, IX и X. В терапевтических дозах варфарин уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30-50 % и снижает также их биологическую активность. Полный эффект наступает на 2-7-й день (в течение этого времени факторы свертывания, которые уже циркулируют в крови, выводятся из организма).

Генетическая вариация гена VKORC1, кодирующего витамин К эпоксид редуктазы (мишень варфарина) показала влияние необходимой дозы за счет повышения чувствительности к варфарина. В исследованиях сообщалось о разнице примерно в два раза между самой высокой и самой низкой средней дозой для различных групп гаплотипов. Представители европейской расы относительно равномерно распределены между группами, в то время как азиаты в основном имеют гены, которые требуют снижения дозы. Генотипирование можно учитывать при лечении особенно чувствительных пациентов, для которых особенно важно избегать чрезмерного антикоагулянтного эффекта.

Фармакокинетика.

Абсорбция. После перорального применения биодоступность варфарина выше 90 % и максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,2 часа. Одновременное употребление еды замедляет всасывание, но не уменьшает абсорбцию количественно, за счет наличия энтерогепатической циркуляции.

Распределение. Варфарин практически полностью связывается с сывороточным альбумином, свободная фракция варьирует от 0,5 % до 3 %. Объем распределения составляет приблизительно 0,14 л/кг. Варфарин проникает через плаценту, но не проникает в грудное молоко.

Метаболизм и элиминация. Варфарин метаболизируется в печени с помощью катализа CYP2C9 (S-варфарин), CYP1A2 и CYP3A (R-варфарин) он превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся с мочой. Период полувыведения S-варфарина составляет 18-35 часов, а R-варфарина – от 20 до 70 часов.

CYP2C9 генотип. основным катализатором метаболизма для S-(варфарина) является фермент CYP2C9. CYP2C9 представляет генетический полиморфизм. Аллели *1, *2 и *3 являются наиболее распространенными у представителей европейской расы. Аллель *1 обеспечивает «нормальную» активность фермента. Аллели *2 и *3 обеспечивают пониженную активность фермента и, таким образом, снижается клиренс (и увеличивается время полураспада) варфарина. Наиболее выраженное снижение клиренса достигается у больных с двумя *3 аллелями. Среди представителей европейской расы этот генотип присутствует у 0,5 % населения. Мета-анализ показал, что средняя суточная доза варфарина была на 20 % ниже у пациентов с CYP2C9*2 аллелями и на 34 % ниже у пациентов с CYP2C9*3 аллелями. Пациентам с двумя такими генами (гомозиготность) необходимо уменьшить дозу на 36 % (CYP2C9*2) или на 78 % (CYP2C9*3). Может потребоваться больше времени, чтобы достичь устойчивого состояния и терапевтического эффекта для варфарина. Генотипирование можно учитывать при лечении особенно чувствительных пациентов, для которых особенно важно избежать чрезмерного эффекта антикоагулянта.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение и профилактика тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии. Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений (церебральная эмболия или системная эмболия) после инфаркта миокарда. Профилактика тромбоэмболических осложнений (церебральная эмболия или системная эмболия) у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца.

Противопоказания.

Склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения и нарушения функций тромбоцитов), острое кровотечение, во избежание риска развития тяжелых кровотечений на протяжении 72 часов после обширных оперативных вмешательств, в течение 48 часов в послеродовом периоде, беременность, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность и цирроз печени, нелеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия, недавнее внутричерепное кровоизлияние, состояние здоровья, предрасполагающее к внутричерепному кровоизлиянию, например аневризма мозговых артерий, аневризма аорты, тенденция к падению, люмбальная пункция, операции центральной нервной системы или глазные операции, желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения, дивертикулез или злокачественные опухоли, варикозное расширение вен пищевода, инфекционный эндокардит или экссудативный перикардит, деменция, психозы, алкоголизм и другие ситуации, когда комплаентность может быть недостаточной и терапию антикоагулянтами невозможно проводить достаточно безопасно, гиперчувствительность к варфарину или к любому из вспомогательных веществ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

В печени варфарин метаболизируется катализацией CYP2C9 (S-варфарин), и CYP1A2 и CYP3A4 (R-варфарин).

Варфарин взаимодействует со многими другими лекарственными препаратами.

При совместном применении с антитромботическими или гемостатическими средствами последние могут усилить фармакологический эффект варфарина, что повышает риск возникновения кровотечений. Стрептокиназа и альтеплаза противопоказаны у пациентов, принимающих варфарин.

При применении варфарина следует избегать приема ингибиторов тромбина,

нефракционированных гепаринов и их производных, гепаринов с низкой молекулярной массой, фондапарина, ривароксабана, антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, простагличина, ингибиторов обратного захвата серотонина, эрлотиниба, метилфенидата, пероральных контрацептивов. Если это невозможно, данные лекарственные средства должны назначаться с осторожностью под усиленным клиническим и лабораторным контролем.

Всасывание и энтерогепатическая циркуляция варфарина могут изменяться под воздействием некоторых лекарственных препаратов, например холестирамина. Возможна как индукция (противоэпилептические или противотуберкулезные препараты), так и ингибирование (амиодарон или метронидазол) эффекта варфарина. В некоторых случаях прекращение индукции или ингибирования печеночных ферментов может также изменить баланс терапии варфарином. Некоторые лекарственные препараты могут вытеснить варфарин из соединений с белками плазмы крови, что повышает свободную фракцию и, как следствие, метаболизм и выведение варфарина усиливаются, приводя к снижению эффекта (кроме пациентов с заболеваниями печени). Фармакодинамическое взаимодействие наблюдается при одновременном приеме с препаратами, которые влияют на тромбоциты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, дипиридамол и большинство нестероидных противовоспалительных препаратов). Первичный и вторичный гемостаз может вызывать у пациента склонность к сильным кровотечениям. Пенициллины в больших дозах оказывают такой же эффект. Анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и некоторые цефалоспорины непосредственно снижают уровень витамина К-зависимого синтеза факторов свертывания и усиливают эффект варфарина. Прием витамина К с едой уменьшает эффект варфарину. Уменьшение абсорбции витамина К,

обусловленное, например, диареей, может потенцировать действие варфарина. Пациенты, которые получают неадекватное количество пищевых продуктов, содержащих витамин К, зависимы от витамина К₂, который производится кишечной микрофлорой. У таких пациентов большинство антибиотиков могут снизить способность кишечной микрофлоры производить витамин К₂, что приводит к усилению эффекта варфарина. При алкоголизме с сопутствующими поражениями печени потенцируется действие варфарина. Хинин, содержащийся в воде «Тоник», также может усиливать эффект варфарина. Лактулоза может потенцировать эффект варфарина при длительном применении.

Следует избегать одновременного применения с соком из клюквы и другими продуктами, которые содержат клюкву, поскольку они значительно усиливают эффект варфарина.

В случае необходимости временного обезболивания пациентам, получающим варфарин, рекомендуется назначать парацетамол или опиаты.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств производных сульфонилмочевины.

Следующие лекарственные препараты, как известно, изменяют эффект варфарина

Усиление эффекта: аллопуринол, амиодарон, амоксицилин, аргатробан, ацетилсалициловая кислота, азапропазон, азитромицин, витамин А, безафибрат, декстропропосифен, дигоксин, дисульфирам, доксициклин, эритромицин, этопозид, витамин Е, фенофибрат, фенилбутазон, фепразон, флуконазол, фторурацил, флутамид, флувастатин, флувоксамин, гатифлоксацин, гемфиброзил, грепафлоксацин, ифосфамид, противогриппозная вакцина, альфа- и бета-интерферон, изониазид, итраконазол, капецитабин, карбоксиуридин, цефамандол, цефалексин, цефметазол, цефменоксим, цефперазон, цефуроксим, кетоконазол, хинидин, хинин, кларитромицин, клиндамицин, клофибрат, хлоралгидрат, кодеин, латамоксеф, лефлуномид, лепаирудин, левофлоксацин, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (также гель оральный), моксалатам, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксифенбутазон, омепразол, парацетамол (эффект очевиден после 1-2-х недель постоянного приема), прогестинил, пропафенон, пропранолол, рофекоксиб, рокситромицин, цефекоксиб, циметидин, симвастатин, ципрофлоксацин, сульфаметазол, сульфаметизол, сульфаметоксизол-триметоприм, сульфаниламид, сульфодифенур, сулиндак (анаболические или андрогенные) стероидные гормоны, циклофосфамид, тамоксифен, тегафур, тетрациклин, толметин, трамадол, трастузумаб, троглитазон, зафирлукаст, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (такие как ибупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и пироксикам), (декстро)тироксин, вальпроат.

Сообщалось о повышении уровней МНИ (Международный Нормализационный Индекс) при одновременном применении с ниспаринном или глукосамином (с или без хондроитина сульфата).

Одновременное применение мелатонина и варфарина может привести к увеличению антикоагуляции, поэтому рекомендуется мониторинг МНИ. Может потребоваться уменьшение дозы варфарина.

Снижение эффекта: азатиоприн, (барбитураты), витамин С, диклоксацилин, дизопирамид, фенобарбитал, гризеофульвин, карбамазепин, клоксацилин, хлорталидон, хлордиазепоксид, меркаптопурин, месалазин, митотан, нафцилин, неврапин, примидон, рифампицин, циклоспорин, спиронолактон, тразодон.

Лечение препаратами растительного происхождения также может усиливать эффект варфарина, например, экстракт гинкго (Ginkgo biloba), экстракт чеснока (Allium sativum), препараты донг квай (Angelica sinensis, содержит кумарины), экстракт папайи (Carica papaya) или даншен (Salvia miltiorrhiza), или уменьшать его, например, женьшень (Panax spp.) или экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). Это вызвано способностью зверобоя к индукции ферментов, которые метаболизируют лекарственные препараты. Поэтому препараты растительного происхождения, которые содержат зверобой, не рекомендуется принимать одновременно с варфарином. Эффект может продолжаться в течение 2 недель после прекращения приема препаратов растительного происхождения. Если пациент уже принимает экстракт зверобоя, необходимо измерять уровень МНИ и прекратить прием экстракта зверобоя. Поскольку МНИ может повыситься при отмене экстракта зверобоя, его следует тщательно контролировать. Может возникнуть необходимость откорректировать дозу варфарина.

Во время терапии варфарином уровень потребления витамина К с едой должен оставаться неизменным.

Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах и зелени, таких как: листья чая (но не заваренный чай), зелень амаранта, авокадо, эндивий, горох, чайот, кочанная капуста, зеленый лук, плоды киви, кориандр, кожура огурца (но не огурец без кожуры), листовая капуста, салат-латук, репа, листья мяты, оливковое масло, брокколи, петрушка, шпинат, фисташки, красные морские водоросли, лук, брюссельская капуста, масло репы, листья горчицы, соевые бобы, соевое масло, водяной кресс.

Курение может усилить выведение варфарина, поэтому пациентам, которые курят, могут быть применены слегка высокие дозы варфарина. С другой стороны, прекращение курения может повышать эффект варфарина. Таким образом, пациенту, который после длительного курения бросает курить, необходим тщательный мониторинг уровня МНИ.

Особенности применения.

В случае необходимости быстрого антитромботического эффекта рекомендуется начинать лечение с введения гепарина. Потом введение гепарина продолжают с одновременным приемом варфарина в течение 5-7 дней, пока МНИ не будет сохраняться на целевом уровне в течение как минимум двух дней.

Во время приема оральных антикоагулянтов чаще всего поступают сообщения о такой побочной реакции как кровотечение. Варфарин следует назначать с осторожностью пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений (например, при одновременном применении НПВС, после недавно перенесенного ишемического инсульта, бактериального эндокардита, желудочно-кишечного кровотечения).

Наибольшими факторами риска возникновения кровотечений являются высокий уровень антикоагуляции (МНИ > 4,0), возраст от 65 лет, нестабильный МНИ, недавно перенесенное желудочно-кишечное кровотечение, неконтролируемая артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, серьезные болезни сердца, тенденция к падению, анемия, злокачественная опухоль, травма, почечная недостаточность, сопутствующий прием других лекарственных средств. Все пациенты, принимающие варфарин, должны регулярно измерять МНИ. Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений нуждаются в более частом измерении МНИ, более тщательном подборе дозы для достижения желаемого МНИ и более короткой длительности терапии. Пациенты должны быть предупреждены о мерах минимизации риска возникновения кровотечения, а также немедленно сообщать врачу о возникновении и симптомах кровотечения.

Чрезвычайно важным является измерение МНИ, консультация врача и уменьшение дозы или отмена препарата. При высоком МНИ следует снизить дозу либо прекратить терапию варфарином. Иногда необходимо продолжить терапию антикоагулянтами. Следует измерять МНИ в течение 2-3 дней, чтобы удостовериться, что он снизился.

Другие антитромбоцитарные лекарственные средства следует применять с особенной осторожностью из-за повышенного риска возникновения кровотечения.

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение назначенной дозы препарата.

Возникновение кровотечения может свидетельствовать о передозировке варфарином. Неожиданное кровотечение при приеме терапевтических доз должно быть исследовано и МНИ необходимо контролировать.

Антикоагуляция после ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в мозг. У пациентов с мерцанием предсердий длительная терапия варфарином полезна, но риск ранней повторной эмболии низкий и поэтому перерыв в лечении после ишемического инсульта оправдан. Лечение варфарином следует возобновлять через 2-14 дней после ишемического инсульта, в зависимости от размера инфаркта и давления. У пациентов с эмболическими инсультами или неконтролируемой гипертензией лечение варфарином следует прекратить на 14 дней.

Перед хирургическими операциями, если нет риска развития серьезных кровотечений, операция может проводиться при МНИ < 2,5. Перед хирургическими операциями, если есть риск серьезного кровотечения, прием варфарина следует прекратить за 3 дня до операции.

При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии, например, при тромбозах, которая угрожает жизни, МНИ необходимо снизить до <

2,5 и начать терапию гепарином.

Если операция необходима и прием варфарина не может быть прекращен за 3 дня до операции, отмену антикоагуляции следует проводить с помощью низких доз витамина К.

Возобновление терапии варфарином зависит от риска возникновения пост-оперативного кровотечения.

Прием варфарина не следует прекращать перед рутинными стоматологическими операциями, такими как удаление зуба.

Лечение пациентов с пептической язвой желудка следует проводить с особенной осторожностью, учитывая высокий риск возникновения кровотечения. Такие пациенты должны регулярно обследоваться и быть проинформированы о том, как распознать кровотечение, и, в случае возникновения кровотечения, какие необходимо предпринять меры.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть не способны придерживаться необходимого режима приема варфарина. В случае употребления большого количества алкоголя повышается опасность гипотромбинемии и развития кровотечений.

Резистентность к варфарину возникает очень редко. Таким пациентам для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 обычных доз варфарина. Если прием варфарина недостаточно эффективен, следует установить другие более достоверные причины: отсутствие приема препарата, взаимодействие с другими лекарственными препаратами или пищевыми продуктами, а также лабораторные ошибки.

У пациентов с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С в начале терапии варфарином существует риск развития некроза кожи. Для таких пациентов терапию следует начинать без дозы насыщения варфарина, даже если пациенту вводят гепарин. Пациентам с наследственной недостаточностью антитромботического протеина S также рекомендовано начинать терапию варфарином медленно.

Вероятность кровотечений и геморрагических осложнений возрастает, если МНИ поднимается значительно выше целевого терапевтического уровня. Если геморрагические осложнения возникают, когда МНИ на целевом терапевтическом уровне, это, как правило, является признаком любого другого состояния, и должно быть определено причину кровотечения.

Для предупреждения кумаринового некроза пациентов с врожденным дефицитом антитромбинного белка С или S сначала следует лечить гепарином. Следующая начальная насыщающая доза варфарина не должна превышать 5 мг в сутки. Применение гепарина следует продолжать 5-7 дней.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с особенной осторожностью. Необходимо удостовериться в способности пациента придерживаться строгих правил при приеме препарата. Печеночный метаболизм, равно как и синтез факторов свертывания у лиц пожилого возраста снижается. Вследствие этого легко может наступить чрезмерный эффект варфарина. Лечение следует начинать с осторожностью. Необходимо принять к сведению сопутствующий прием медикаментов во избежание нежелательных взаимодействий.

Многие лекарственные средства и продукты питания взаимодействуют с варфарином и влияют на протромбиновое время. Прием любых лекарственных средств, включая ОТС-препараты, являются основанием для усиления контроля за уровнем МНИ. Следует предупредить пациентов о необходимости информировать лечащего врача перед началом приема любых лекарственных средств, в т.ч. растительных лекарственных средств и витаминных препаратов.

Много условий и факторов, например, лихорадка, диарея, рвота, гипер-/гипотиреоз, сердечная недостаточность, нарушение всасывания и очень низкое или очень высокое употребление витамина К в связи с изменением диеты может повлиять на эффективность терапии варфарином.

Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных средств, а также изменять дозы применяемых препаратов без консультации с врачом.

Гипертиреоз, лихорадка и некомпенсированная сердечная недостаточность могут усиливать эффект варфарину. В случае гипотиреоза эффект варфарина может быть снижен. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью эффект варфарина усиливается. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить к усилению или к снижению эффекта варфарина. Во всех этих случаях следует осуществлять мониторинг клинического состояния пациента и уровня МНИ.

Влияние таких факторов как снижение массы тела, острое заболевание и прекращение курения могут усилит эффект варфарина, поэтому может понадобится снижение дозы.

Увеличение массы тела, диарея и рвота, наоборот, снижают эффект варфарина, поэтому может понадобится увеличение дозы.

Элиминация варфарина происходит медленнее у пациентов с определенным генетическим изменением фермента CYP2C9, который метаболизирует (S)-варфарин. Таким пациентам требуется только низкая поддерживающая доза и имеют риск чрезмерного кровотечения, если они получают высокую начальную дозу. Кроме того, это займет больше времени, чтобы достичь нового терапевтического уровня после коррекции дозы. Пациенты с генетическим изменением фермента VKOR также могут потребовать более низкие дозы из-за повышенной чувствительности к варфарину.

Препарат содержит лактозу. При редкой наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы /галактозы применение препарата не показано.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Варфарин проникает через плаценту. Терапия варфарином у беременных женщин может вызывать варфариновую эмбриопатию (назальная гипоплазия и хондродисплазия), если варфарин принимать в период органогенеза (с 6 по 12 неделю), и даже после этого он может быть причиной нарушений в развитии центральной нервной системы. Варфарин может вызывать геморрагии плода, особенно в конце беременности и во время родов. Варфариновая эмбриопатия, как описывается, встречается в 4 % – 6 % случаев, если варфарин применять в период беременности, и вероятность ее возникновения повышается при приеме суточной дозы более 5 мг. Таким образом, варфарин противопоказан в период беременности. Опасность приема варфарина для плода следует тщательно образом оценивать относительно риска для матери в случае неприменения варфарина. Антитромботическую терапию в период беременности необходимо проводить индивидуально под тщательным наблюдением соответствующих специалистов.

Варфарин не проникает в грудное молоко, потому кормление грудью можно продолжать во время терапии варфарином.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Не влияет.

Способ применения и дозы.

Целевой уровень МНИ (Международный Нормализационный Индекс) для пероральной антикоагулянтной терапии:

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца: МНИ 2,5-3,5.

Другие показания: МНИ 2,0-3,0.

Взрослые: пациентам с нормальной массой тела и спонтанным МНИ ниже 1,2 назначать 10 мг варфарина в течение трех последовательных дней. Потом дозу рассчитывать в соответствии с нижеприведенной таблицей, основанной на измерении МНИ на четвертый день.

При амбулаторном лечении и у пациентов с наследственной недостаточностью протеина С или S рекомендованная начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение трех последовательных дней. Затем дозу рассчитывать в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНИ на четвертый день.

Для пациентов пожилого возраста, пациентов с небольшой массой тела, со спонтанным МНИ выше 1,2, или имеющих сопутствующие заболевания или получающих какие-либо лекарственные препараты, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии, рекомендованная начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение двух последовательных дней. Затем дозу рассчитывать в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНИ на третий день.

День	МНИ	Доза варфарина, мг/сутки
1	—	10 (5*)
2	—	10 (5*)

3	<2 от 2 до 2,4 от 2,5 до 2,9 от 3 до 3,4 от 3,5 до 4 >4	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 Пропустить один день
4-6	<1,4 от 1,4 до 1,9 от 2 до 2,4 от 2,5 до 2,9 от 3 до 3,9 от 4 до 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 Пропустить один день, затем 1,5 Пропустить два дня, затем 1,5
7	От 1,1 до 1,4 от 1,5 до 1,9 от 2 до 3 от 3,1 до 4,5 >4,5	<i>Недельная доза варфарина:</i> Повышается на 20 % Повышается на 10 % Доза сохраняется Снижается на 10 % Пропустить, пока МНИ не станет <4,5, затем продолжать лечение дозой, уменьшенной на 20 %

Измерение МНИ проводить ежедневно до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень, который обычно устанавливается на 5-6-й день лечения. Затем измерения МНИ проводить еженедельно, достигая 4-недельного интервала. В случае больших отклонений в уровне МНИ или у пациентов с заболеваниями печени или заболеваниями, влияющими на всасывание витамина К, интервалы измерений могут быть менее 4 недель. Назначение новых или отмена ранее принимаемых лекарственных препаратов требует проведения дополнительных измерений МНИ. При длительной терапии коррективка проводится до недельной дозы варфарина в соответствии с приведенной выше таблицей. Если доза требует коррективки, то следующее измерение МНИ следует проводить через 1 или 2 недели после коррективки. После этого измерения продолжают до достижения 4-недельных интервалов.

Плановые операции: пре-, пери- и постоперативная антикоагулянтная терапия проводится, как указано ниже.

Определить МНИ за неделю до назначенной операции.

Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно следует вводить низкомолекулярный гепарин.

Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНИ. Прием варфарина прекратить:

- за 5 дней до операции, если МНИ > 4,0;
- за 3 дня до операции, если МНИ = от 3,0 до 4,0;
- за 2 дня до операции, если МНИ = от 2,0 до 3,0.

Определить МНИ вечером перед операцией и ввести 0,5-1,0 мг витамина К₁ перорально или внутривенно, если МНИ > 1,8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим возобновленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина из обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

Дети: терапию антикоагулянтами у детей проводить по назначению и под наблюдением педиатров. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

День 1, если спонтанный МНИ от 1 до 1,3	Начальная доза: 0,2 мг/кг массы тела
Дни с 2 по 4, если значение МНИ: от 1,1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2 до 3 от 3,1 до 3,5 >3,5	Поддерживающая доза: повторить начальную дозу 50 % от начальной дозы 50 % от начальной дозы 25 % от начальной дозы Прекратить введение препарата до достижения МНИ <3,5, потом возобновить лечение дозой, на 50 % меньше от предыдущей дозы
Поддерживающее лечение, если значение МНИ: от 1,1 до 1,4 от 1,5 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 >3,5	Действия Повысить недельную дозу на 20 % Повысить недельную дозу на 10 % Без изменений Снизить недельную дозу на 10 % Прекратить введение препарата до достижения МНИ <3,5, потом возобновить лечение дозой, которая меньше предыдущей на 20 %

Печеночная недостаточность: эффект варфарина усиливается при умеренной печеночной недостаточности. Клинический статус пациента и значение МНИ следует тщательно контролировать. Варфарин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность: уровень свободного варфарина в плазме крови может быть увеличена при почечной недостаточности и нефротическом синдроме (в зависимости от других основных условий, эти результаты приводят к повышению или снижению эффекта). Клинический статус пациента и значение МНИ следует тщательно контролировать.

Пациенты с генетическим отклонением фермента: существенное отклонение ответа МНИ может быть связано с генетическими факторами, в частности, генетическим снижением активности фермента CYP2C9 и повышенной чувствительностью к ферменту VKOR (фармакологическая мишень варфарина).

У пациентов с аллелями CYP2C9*2 или CYP2C9*3 в ферменте CYP2C9 снижается метаболизм (S)-варфарина и поэтому может требовать более низких начальных и поддерживающих доз.

Дети.

Терапия антикоагулянтами у детей проводится по назначению и под наблюдением педиатров.

Передозировка.

В случаях постепенной передозировки обычно достаточно прекратить прием препарата. При острой передозировке не рекомендуется опорожнение желудка из-за опасности кровотечения. Повторно назначать активированный уголь для предотвращения всасывания и энтерогепатической циркуляции варфарина. При назначении активированного угля витамин К, который может понадобиться позже, следует вводить парентерально (внутривенно). В случае кровотечения действие варфарина может быть прекращено введением витамина К, концентрата фактора свертывания или свежезамороженной плазмы. Если пероральные антикоагулянты показаны в будущем, необходимо избегать больших доз витамина К, превышающих 10 мг, поскольку пациенты становятся резистентными к варфарину в течение двух недель.

При терапии передозировки принимать такие меры:

При отсутствии клинически значимого кровотечения	
Уровень МНИ	Рекомендации
<5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и возобновить терапию более низкой дозой при достижении целевого уровня МНИ.
5,0-9,0	Пропустить 1-2 дозы варфарина и возобновить терапию более низкой дозой при достижении целевого уровня МНИ или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К ₁ 2,5 мг перорально.
>9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К ₁ от 3 до 5 мг перорально.
Показана быстрая отмена (например, перед операцией)	
Уровень МНИ	Рекомендации
5,0-9,0 и операция плановая	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К ₁ от 2 до 4 мг перорально. При необходимости, примерно за 24 часа перед операцией можно дать дополнительную дозу от 1 до 2 мг перорально.

Показана очень быстрая отмена	
Уровень МНИ	Рекомендации
Сильное кровотечение или сильная передозировка (напр. МНИ >20,0)	Назначить витамин К ₁ в дозе 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Также в зависимости от срочности ситуации показаны свежезамороженная плазма или концентрат протромбинового комплекса. При необходимости можно повторить введение витамина К ₁ каждые 12 часов.

Побочные реакции.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны системы кровообразования и лимфатической системы.

Часто: геморрагия.

Нечасто: анемия.

Редко: кумариновый некроз, синдром пурпурных пальцев, эозинофилия.

Очень редко: васкулит.

Метаболизм и нарушения питания.

Частота неизвестна: кальцифилаксия.

Нарушения со стороны сосудистой системы.

Частота неизвестна: холестероловый эмболизм.

Нарушения со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.

Очень редко: кальцификация трахеи.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта.

Часто: тошнота, рвота, диарея, боль в области живота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Очень редко: обратимое повышение уровня печеночных ферментов, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Очень редко: обратимая аллопеция, сыпь, экзема, крапивница, некроз кожи.

Нарушения со стороны репродуктивной и мочевыделительной системы.

Очень редко: приапизм, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Очень редко: аллергические реакции (обычно сыпь), зуд.

В постмаркетинговом периоде наблюдались следующие побочные реакции: лихорадка, субдуральная гематома, гемоторакс, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки, рвота кровью, панкреатит, мелена, пурпура, эритематозный отек кожи, приводящий к экхимозу, инфаркту и некрозу кожи, гематурия, снижение гематокрита.

Чаще всего поступают сообщения (от 1 % до 10 %) о такой побочные реакции как кровотечение, которое развивается у около 8 % пациентов, которые ежегодно принимают варфарин. Умеренные кровотечения возникают ежегодно у 6 %, тяжелые кровотечения – у 1 % и летальные – у 0,25 % пациентов. Самый частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния – это нелеченная или неконтролируемая гипертензия. Вероятность кровотечения повышается, если МНИ значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНИ, находящемся в пределах целевого уровня, это означает существование других сопутствующих условий, которые необходимо исследовать.

Кумариновый некроз – редкое (<0,1 %) осложнение при терапии варфарином. Некроз обычно начинается с припухлости кожи нижних конечностей или ягодиц, которые потемнели, но может появляться и в других местах. Позже такие поражения становятся некротическими.

90 % таких пациентов – женщины. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема и этиология допускает недостаточность антитромботического протеина С или S. Прирожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений. По этой причине прием варфарина следует начинать одновременно с введением гепарина и в малых начальных дозах. Если возникает осложнение, то прием варфарина следует прекратить и продолжить введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Синдром пурпурных пальцев – очень редкое осложнение при приеме варфарина. Это характерно для пациентов-мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Допускают, что варфарин вызывает геморагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболии. Возникают симметричные

пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, и такие поражения сопровождаются жгучей болью. Прием варфарина следует прекратить, и поражения кожи обычно постепенно исчезают.

Если пациент имеет генетическую модификацию полиморфного CYP2C9 и VKOR ферментов, повышает чувствительность к варфарина, риск чрезмерного антикоагулянтного эффекта варфарина увеличивается. Это может увеличить риск развития геморрагических осложнений. Гемоглобин и значение МНИ следует тщательно контролировать.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в плотно закупоренном флаконе. Хранить флакон во внешней пачке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 30 или 100 таблеток во флаконе с водопоглощающей капсулой; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.